

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

103 08 352.9

Anmeldetag:

27. Februar 2003

Anmelder/Inhaber:

Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung:

Arylcycloalkylderivate mit verzweigten Seitenketten,
Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Anwendung
als Arzneimittel

IPC:

C 07 C, C 07 D

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 24. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Eber

Aventis Pharma Deutschland GmbH

Dr. WI

Ring A (C3-C8)-Cycloalkandiy, (C3-C8)-Cycloalkenidyl, wobei in den Cycloalkandiy- oder Cycloalkenidylringen ein oder mehrere

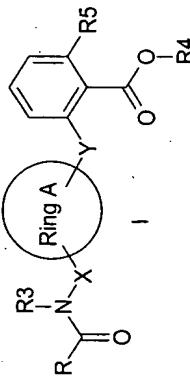
Beschreibung

Arylcycloalkyl-derivate mit verzweigten Seitenketten, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Anwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft Arylcycloalkylderivate mit verzweigten Seitenketten sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen zur Behandlung von Hyperlipidämie und Diabetes im Stand der Technik beschrieben (WO 2000/64876 (HOE 1999/S 004)).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Triglycerid- senkende Wirkung entfalten mit günstiger Beeinflussung des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels, besonders bei den Krankheitsbildern der Dyslipidämien, des Diabetes Typ II und des metabolischen Syndroms / Syndrom X. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, Verbindungen mit verbesselter Wirkung gegenüber den Verbindungen aus WO 2000/64876 zur Verfügung zu stellen. Dies soll insbesonders durch eine Aktivierung des PPAR α -Rezeptors erreicht werden.

25 Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I



worin heiden

Heteraryl ein bis drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O oder S enthalten kann;

unabhängig voneinander H, (C1-C6)-Alkyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C6-C10)-Aryl, wobei Aryl gegebenenfalls durch F, Cl oder (C1-C4)-Alkyl substituiert sein kann;

(C3-C6)-Cycloalkyl oder (C1-C10)-Alkyl, die gegebenenfalls durch Phenyl, Pyridyl, Morpholinyl, (C3-C6)-Cycloalkyl substituiert sind, wobei Phenyl wiederum substituiert sein kann durch Chlor oder (C1-C6)-

(C1-C6)-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

H.
R4

(C1-C4)-Alluv.

so wie daran abweisende und voneinander abweichenende Salze

3

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I. in denen

Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkanediyl (C₃-C₈)-Cycloalkenediyl

NR1R2, (C6-C10)-Aryl;

R2 (C1-C6)-Alkyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C6-C10)-Aryl, wobei Aryl gegebenenfalls durch F, Cl oder (C1-C4)-Alkyl substituiert sein kann;

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C1-C6)-Alky, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C6-C10)-Aryl, wobei Aryl gegebenenfalls durch F, Cl oder (C1-C4)-Alkyl substituiert sein kann;

(C3-C6)-Cycloalkyl oder (C1-C8)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl, Burydyl, Morpholinoyl (C3-C6) Cycloalkyl substituiert ist wobei

(C1-C3)-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;

(C1-C3)-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann.

R4 H:

20 R5 Methyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

26 *Ganz besonders bewußt sind Verbindungen des Formall-* *und bedeuten-*

Ring A **Cyclohexan-1,3-diyli**

NR¹R² oder Phenyl;

H. R. 1

30 medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfundungsgemäßen Verbündungen sind Salze anorganischer Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoff, Phosphor-

Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoë-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfundungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfundungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können *in vivo* zu einer erfundungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfundungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindungen der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfundungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B.

5 Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfundungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B.

10 Kilitogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfundungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B.

15 Kilitogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfundungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B.

20 Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfundungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können *in vivo* zu einer erfundungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfundungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

25 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindungen der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

30

subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetaphthalat, Polyvinylacetaphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulat; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Geprägte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei liegender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünnern und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

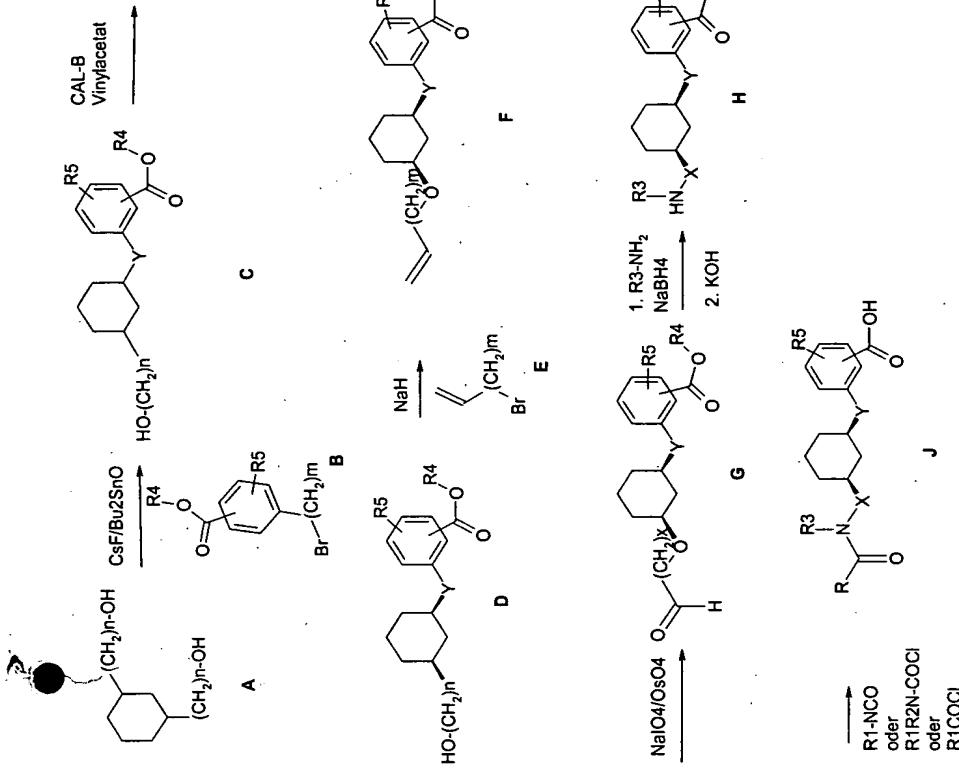
Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfundengemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I können entsprechend dem folgenden Reaktionsschema erhalten werden:



Die Verbindung der allgemeinen Formel A, wobei $n = 0 - 2$ sein kann, wird mit Dibutylzinnoxid in Toluol unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Nach Zugabe von Calciumfluorid und Dimethylformamid wird die Mischung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel B, wobei R4 und R5 die oben beschriebenen Bedeutungen haben und wobei $x = 1 - 4$ sein kann, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel C, wobei Y, R4 und R5 die oben beschriebene Bedeutung haben, umgesetzt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel C wird durch Röhren mit *Candida antarctica* Lipase-B in Vinylacetat bei Raumtemperatur in das enantiomerenreine

Produkt der allgemeinen Formel D überführt. Das entsprechende andere Enantiomer wird chromatographisch nach bekannten Methoden abgetrennt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel D wird mit Natriumhydrid in 5 Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran deprotoniert und mit einem Alkenylbromid der allgemeinen Formel E, worin $m = 0 - 2$ sein kann, bei Raumtemperatur zu der Verbindung der allgemeinen Formel F umgesetzt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel F wird mit Natriumperiodat und 10 Osmiumtetroxid in Diethylether bei 0°C zum Aldehyd der allgemeinen Formel G umgesetzt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel G wird mit primären Aminen $\text{R}_3\text{-NH}_2$, worin R3 die oben beschriebene Bedeutung hat, unter Zusatz von 15 Natriumborohydrid in Methanol bei Raumtemperatur umgesetzt. Der Ester wird gespalten, indem die Substanz in einem tertiären Alkohol (z. B. tert-Butanol) mit Kaliumhydroxid zur Verbindung der allgemeinen Formel H, worin X die oben beschriebene Bedeutung hat, umgesetzt wird.

Die Verbindung der allgemeinen Formel H wird mit Isocyanaten R1-NCO oder 20 Carbamoylchloriden $\text{R}_1\text{R}_2\text{N-COCl}$ oder Carbonsäurechloriden $\text{R}_1\text{-COCl}$, worin R1 und R2 die oben beschriebene Bedeutung haben, zu Harnstoffderivaten bzw. Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel J, worin R, R3, R5, X und Y die oben beschriebenen Bedeutungen haben, umgesetzt, indem beide Edukte in einem aprotischen Lösungsmittel (beispielsweise Dimethylformamid) bei 25 Raumtemperatur in Gegenwart einer Base (beispielsweise Pyridin) mehrere Stunden gerührt werden.

Weitere Verbindungen der Formel I können entsprechend oder nach bekannten 30 Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel

positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose geeignet.

Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise eine günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen haben und die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antidiposita,

blutdrucksenkenden Wirkstoffen und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit 10 Diabetes assoziiert sind.

Als weitere pharmakologisch wirksame Substanzen sind insbesondere geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie 15 können mit den erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and 20 International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus[®] (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

25 Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylflamstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren 30 von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder

Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmitteleinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluwastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaquéside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR 1586, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. Cl-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer/Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

5 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

10 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}- amid; hydrochlorid (CGP 71683A), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3-aminobenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-4,3-dipyridin-5-yl]-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]- amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1- on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yl oxy)- ethylaminol]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. [2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl]-acetic acid

25 Trifluoroessigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin

Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Gα_iinin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzylxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881).

DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin, siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Frühbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamine oder Amphetamine.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

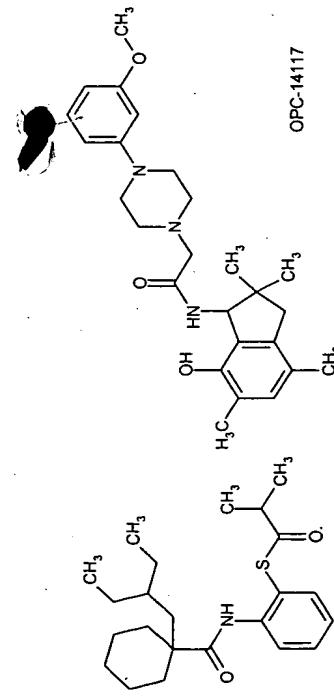
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/

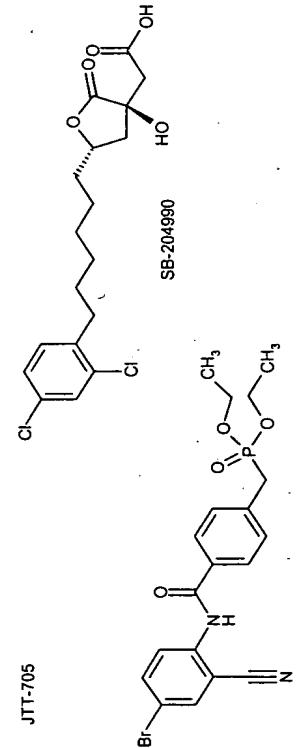
Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

10 Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfundungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

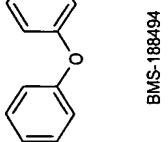
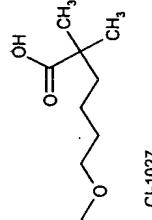
15



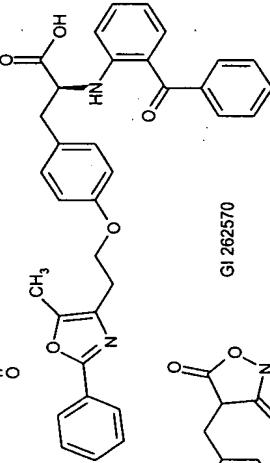
JTT-705



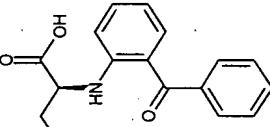
NO-1886



JTT-501



GI 262570



Diese Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmazeutischen Zusammensetzungen als PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder. Die erfindungsgemäßen PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder eignen sich als Agonisten oder Antagonisten des PPAR-Rezeptors.

5 Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) können in die drei Subtypen PPAR α , PPAR δ und PPAR γ unterteilt werden. Diese werden von verschiedenen Genen codiert (Motejima, Cell Structure and Function, 18:267-277, 1993). Darüber hinaus gibt es zwei Isotope von PPAR γ , PPAR γ_1 und γ_2 . Diese beiden Proteine unterscheiden sich in 30 NH₂-terminalen Aminosäuren und sind das Ergebnis eines alternativen Einsatzes von Promotoren und einer differenziellen mRNA-Spleißeung (Vidal-Puig, Jiminez, Linan, Lowell, Hamann, Hu, Spiegelman, Flier, Moller, J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996).

10 Bei PPAR-modulierten biologischen Prozessen handelt es sich um solche Prozesse, die von Rezeptoren oder Kombinationen von Rezeptoren moduliert werden, die auf die in diesem Patent beschriebenen PPAR-Rezeptor-Liganden ansprechen. Diese Prozesse umfassen beispielsweise den Plasmalipidtransport und den Fettsäurekatabolismus, die Regulierung von Insulinempfindlichkeit und Blutzuckerspiegeln, die beteiligt sind an Hypoglykämie/Hyperinsulinismus (die z.B. bedingt sind durch Funktionsstörungen der Pankreas-Betazellen, 15 insulinszenzierende Tumoren und/oder Autoantikörper, oder Autoantikörper, die eine Autoantikörper gegen Insulin, den Insulinrezeptor, oder Adipozyten-Differenzierung stimulierende Wirkung auf Pankreas-Betazellen haben), Makrophagen-Differenzierung, die zur Bildung atherosklerotischer Plaques, zu entzündlichen Reaktionen, Karzogenese, Hyperplasie oder Adipozyten-Differenzierung führt.

25 Adipositas ist eine übermäßige Ansammlung von Fettgewebe. Jüngste Arbeiten auf diesem Gebiet haben aufgezeigt, dass PPAR eine zentrale Rolle bei der Genexpression und Differenzierung von Adipozyten spielt. Übermäßiges Fettgewebe ist assoziiert mit der Entwicklung schwerer Erkrankungen wie beispielsweise nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM), Hypertonie, 30 Erkrankungen der Koronarterien, Hyperlipidämie, Adipositas und bestimmte maligne Krankheitsbilder. Die Adipozyten können sich durch die Bildung von

Tumormekanikfaktor α (TNF α) und anderen Molekülen auch auf die Glukosehomeostase auswirken.

Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM) oder Typ-II-Diabetes ist die häufigste Form von Diabetes. An dieser Form der Krankheit leiden etwa 90-95% der Hyperglykämie-Patienten. Bei NIDDM liegen anscheinend eine Reduzierung der Masse der Pankreas-Betazellen, mehrere verschiedene Störungen der Insulinsekretion oder eine reduzierte Insulinempfindlichkeit des Gewebes vor. Die Symptome dieser Form von Diabetes umfassen Müdigkeit, häufiges Wasserlassen, Durst, verschwommenes Sehen, häufige Infektionen und langsame Heilen von Wunden, diabetische Nervenschädigungen und Nierenerkrankungen.

Resistenz gegen die metabolischen Wirkungen von Insulin ist eines der Hauptmerkmale von nicht-insulinpflichtigem Diabetes (NIDDM). Insulinresistenz ist gekennzeichnet durch eine beeinträchtigte Aufnahme und Umsetzung von Glukose in insulinempfindlichen Zielorganen wie beispielsweise Adipozyten und Skelettmuskeln, sowie durch eine beeinträchtigte Hemmung der hepatischen Glukoneogenese. Der funktionelle Insulinmangel und die fehlende Unterdrückung der hepatischen Glukoneogenese durch Insulin führt zu Hyperglykämie im nüchternen Zustand. Die Pankreas-Betazellen kompensieren die Insulinresistenz, indem sie verstärkt Insulin sezernieren. Doch die Betazellen können diese hohe Insulinbildung nicht aufrechterhalten, so dass die Glukose-induzierte Insulinsekretion zurückgeht und es zu einer Verschlechterung der Glukosehomeostase und schließlich zur Entwicklung eines manifesten Diabetes kommt.

Hyperinsulinämie steht ebenfalls in Zusammenhang mit Insulinresistenz, Hypertriglyceridämie und erhöhten Plasmakonzentrationen von Lipoproteinen niedriger Dichte. Der Zusammenhang von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie mit diesen Stoffwechselstörungen wurde „Syndrom X“ genannt und wird stark mit einem erhöhten Risiko von Hypertonie und Erkrankungen der Koronararterien assoziiert.

Metformin ist dem Fachmann zur Behandlung von Diabetes beim Menschen bekannt (US-Patent Nr. 3,174,901). Metformin bewirkt primär eine reduzierte Glukosebildung in der Leber. Troglitazon® wirkt bekanntlich primär auf die Verbesserung der Fähigkeit der Skelettmuskeln, auf Insulin zu reagieren und Glukose aufzunehmen. Es ist bekannt, dass eine Kombinationstherapie von Metformin und Troglitazon zur Behandlung von Störungen eingesetzt werden kann, die mit Diabetes einhergehen (DDT 3:79-88, 1998).

Es wurde beobachtet, dass PPAR γ -Aktivatoren, insbesondere Troglitazon®, bei Liposarkomen (Fett-Tumoren) Krebsgewebe in normale Zellen umwandeln (PNAS 96:3951-3956, 1999). Ferner wurde vermutet, dass PPAR γ -Aktivatoren zur Behandlung von Brust- und Darmkrebs nützlich sein könnten (PNAS 95:8806-8811, 1998, Nature Medicine 4:1046-1052, 1998).

Darüber hinaus wurden PPAR γ -Aktivatoren wie beispielsweise Troglitazon® auch zur Behandlung des polyzystischen Ovarialsyndroms (PCO) eingesetzt. Dieses 5 bei Frauen auftretende Syndrom ist durch chronische Anovulation und Hyperandrogenismus gekennzeichnet. Bei Frauen mit diesem Syndrom liegen häufig auch Insulinresistenz und ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus vor (Dunaif, Scott, Finegood, Quintana, Whitcomb, J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:3299, 1996).

10 Ferner wurde kürzlich entdeckt, dass PPAR γ -Aktivatoren die Bildung von Progesteron steigern und die Steroidgenese in Granulosa-Zellkulturen hemmen und sich daher zur Behandlung des Klimakteriums eignen können (US-Patent Nr. 5,814,647 Urban et al., 29. September 1998; B. Lorke et al., Journal of Endocrinology, 159, 429-39, 1998). Klimakterium ist definiert als das Syndrom der 15 endokrinen, somatischen und psychologischen Veränderungen, die zum Ende der fortpflanzungsfähigen Phase von Frauen auftreten.

20 Peroxisome sind Zellorganellen, die an der Kontrolle von Redox-Potenzial und oxidativem Stress von Zellen beteiligt sind, indem sie eine Vielzahl von Substraten wie beispielsweise Wasserstoffperoxid metabolisieren. Es gibt eine Reihe von 25 Störungen, die mit oxidativem Stress assoziiert sind. So gehen beispielsweise 30

entzündliche Reaktionen auf Gewebeverletzungen, die Pathogenese von Emphysemen, Ischämie-assoziierte Organschädigungen (Shock), Doxorubicin-induzierte Herzschädigungen, Arzneimittel-induzierte Hepatotoxizität, Atherosklerose und durch Hyperoxie bedingte Lungenschädigungen jeweils mit der Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies und einer Veränderung der Reduktionsfähigkeit der Zelle einher. Daher wird erwogen, dass PPAR- α -Aktivatoren unter anderem das Redox-Potenzial und den oxidativen Stress in Zellen regulieren und zur Behandlung dieser Störungen nützlich sein könnten (Poynter et al., J. Biol. Chem. 273, 32833-41, 1998).

10 Es wurde ebenfalls entdeckt, dass PPAR- α -Agonisten die NF κ B-mediierte Transkription hemmen und dadurch verschiedene Entzündungsreaktionen modulieren, wie etwa die Enzympfade der induzierbaren Stickoxid-Synthase (iNOS) und Cyclooxygenase-2 (COX-2) (Pineda-Torra, I. et al., 1999, Curr. Opinion in Lipidology, 10, 151-9) und daher für therapeutische Eingriffe bei einer großen Vielfalt von Entzündungserscheinungen und anderen pathologischen Zuständen eingesetzt werden können (Colville-Nash et al., Journal of Immunology, 161, 978-84, 1998; Staels et al., Nature, 393, 790-3, 1998).

15 Peroxisom-Proliferatoren aktivieren PPAR, die wiederum als Transkriptionsfaktoren wirken und Differenzierung, Zellwachstum und Proliferation von Peroxisomen verursachen. Es wird auch vermutet, dass PPAR-Aktivatoren eine Rolle bei Hyperplasie und Carcinogenese spielen und die enzymatischen Fähigkeiten von Tierzellen wie beispielsweise Nagerzellen verändern, doch diese PPAR-Aktivatoren scheinen nur minimale negative Auswirkungen auf menschliche Zellen zu haben (Green, Biochem. Pharm. 43(3):393, 1992). Die Aktivierung von PPAR führt zu einem raschen Anstieg von Gammaglutamyltranspeptidase und -katalase.

20 PPAR α wird durch eine Reihe von Fettsäuren mittlerer Länge und langkettenfettsäuren aktiviert und ist an der Stimulierung der β -Oxidation von Fettsäuren in Geweben wie Leber, Herz, Skelettmuskel und braunes Fettgewebe beteiligt (Issermann und Green, ibid.; Beck et al., Proc. R. Soc. Lond. 247:83-87, 1992; Gottlicher et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4653-4657, 1992).

Pharmakologische PPAR- α -Aktivatoren wie beispielsweise Fenofibrat, Clofibrat, Genfibrizil und Bezafibrat sind ebenfalls an der erheblichen Reduzierung von Plasmaglyciden sowie einer mäßigen Reduzierung von LDL-Cholesterin beteiligt, und sie werden insbesondere zur Behandlung von Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie und Adipositas eingesetzt. PPAR α ist bekanntlich auch an entzündlichen Störungen beteiligt (Schoonjans, K., Current Opinion in Lipidology, 8, 159-66, 1997).

Der menschliche nukleäre Rezeptor PPAR δ wurde aus einer cDNA-Bibliothek menschlicher Osteosarkomzellen kloniert und wird bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641 (1992) vollständig beschrieben. Der Inhalt dieser Ausführungen wird durch Bezugnahme in diese Patentschrift aufgenommen. Es sei darauf hingewiesen, dass PPAR δ in der Literatur auch als PPAR β und als NUC1 bezeichnet wird, wobei sich jeder dieser Namen auf denselben Rezeptor bezieht. So wird der Rezeptor beispielsweise bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641, 1992 als NUC1 bezeichnet. PPAR δ wird sowohl in embryonalen als auch in adulten Geweben festgestellt. Es wurde berichtet, dass dieser Rezeptor an der Regulierung der Expression einiger fettspezifischer Gene beteiligt ist und eine Rolle im Prozess der Adiogenese spielt (Amri, E. et al., J. Biol. Chem. 270, 2367-71, 1995).

20 Man weiß, dass atherosklerotische Erkrankungen durch eine Reihe von Faktoren verursacht werden wie beispielsweise Hyperlipidie, Diabetes, geringe Spiegel von Lipoproteinen hoher Dichte (HDL) und hohe Spiegel von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL). Zusätzlich zur Reduzierung der Risiken durch Effekte auf die Konzentration der Plasmalipide und andere Risikofaktoren haben PPAR α -Agonisten direkte atheroprotektive Wirkungen (Frick, M.H. et al., 1997, Circulation 96:2137-2143, de Faire et al., 1997, Cardiovasc. Drugs Ther. 11 Suppl. 1:257-63).

25 Kürzlich wurde festgestellt, dass PPAR δ -Agonisten nützlich sind, um HDL-Spiegel zu erhöhen und sich daher zur Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen eignen (Leibowitz et al., WO/9728149). Atherosklerotische Erkrankungen umfassen Gefäßkrankheiten, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Erkrankungen und Erkrankungen der peripheren Gefäße, Koronare Herzkrankheit

umfasst Tod durch koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und koronare Revaskularisierung, Zerebrovaskuläre Erkrankungen umfassen ischämische oder hämorrhagische Infarkte und transiente ischämische Anfälle.

PPAR γ -Subtypen sind an der Aktivierung der Adipozyten-Differenzierung beteiligt und spielen keine Rolle bei der Stimulation der Peroxisomproliferation in der Leber. Die Aktivierung von PPAR γ ist an der Adipozyten-Differenzierung durch die Aktivierung der Adipozyten-spezifischen Genexpression beteiligt (Lehmann, Moore, Smith-Oliver, Wilkison, Willson, Kliewer, J. Biol. Chem., 270:12953-12956, 1995). Die DNA-Sequenzen der PPAR γ -Subtypen sind bei Elbrecht et al., EBRC 224: 431-437 (1996) beschrieben. Obwohl Peroxisom-Proliferatoren einschließlich Fibraten und Fettsäuren die transkriptorische Aktivität von PPARs aktivieren, wurden nur Prostaglandin J₂-Derivate wie der Arachidonsäure-Metabolit 15-Deoxy-Delta¹², 14-Prostaglandin J₂ (15d-PGJ₂) als natürliche Liganden identifiziert, die spezifisch für den PPAR γ -Subtyp sind, der auch an Thiazolidindione bindet. Dieses Prostaglandin aktiviert die PPAR γ -abhängige Adipogenese, aktiviert PPAR α aber nur in hohen Konzentrationen (Formann, Tontonoz, Chen, Brun, Spiegelman, Evans, Cell, 83:803-812, 1995; Kliewer, Lenhard, Wilson, Patel, Morris, Lehmann, Cell, 83:813-819, 1995). Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Subtypen der PPAR-Familie sich in ihrer pharmakologischen Reaktion auf Liganden unterscheiden.

Daraus ergibt sich, dass Verbindungen, die PPAR α oder sowohl PPAR α als auch PPAR aktivieren, wirkungsvolle hypotriglyceridämische Arzneimittel sein müssten, die zur Behandlung von mit Atherosklerose assoziiertem Dislipidämie, nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus, Syndrom X (Staels, B. et al., Curr. Pharm. Des., 3 (1), 1-4 (1997)) und familiärer kombinierter Hyperlipidämie (FCH) eingesetzt werden können. Syndrom X ist das Syndrom, das durch ein erstes insulinresistentes Stadium charakterisiert ist, das Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und eine beeinträchtigte Glukosetoleranz bewirkt und zu nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Typ II-Diabetes) progredieren kann, der durch Hyperglykämie gekennzeichnet ist. FCH ist durch Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie bei demselben Patienten und in derselben Familie gekennzeichnet.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, die sich zur Modulierung von PPAR-Rezeptoren eignen, sowie eine Reihe anderer damit verbundener pharmazeutischer Anwendungen.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich insbesonders zur Behandlung von Dyslipidämie, Insulinresistenz, Typ I und Typ II Diabetes, Störungen der Glucose-Toleranz, Syndrom X, Obesitas, Essstörungen, Thrombosen, Entzündungen, Cardiomyopathie sowie zum Beta-Zellen Schutz und Fettsäure-Oxidationschutz (siehe z.B. Jean-Charles Fruchart, Bart Staels and Patrick Duriez: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 10 44, No. 5, 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL. 405, 25 MAY 2000 ; Ines Pineda-Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001 , 245-254).

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Für die Analyse der Wirkstärke von Substanzen, die an humanes PPAR α binden und es in agonistischer Weise aktivieren, wird eine stabil transfizierte HEK-Zelllinie (HEK= human embryonic kidney) benutzt, die hier als „PPAR α -Reporterzelllinie“ bezeichnet wird.

Die Aktivität von PPAR α -Agonisten wird in einem 3-Tagestest bestimmt, der nachfolgend beschrieben ist:

Die PPAR α -Reporterzelllinie wird bis zu einer 80 %igen Konfluenz in DMEM-Medium (# 41965-039, Life Technologies) kultiviert, das mit folgenden Zusätzen versehen ist: 10% cs-FKS (fötale Kälberserum, #SH-30068.03, Hyclone), Antibiotika (0,5 mg/ml Zeozin [#R250-01, Invitrogen], 0,5 mg/ml G418 [#10131-019, Life Technologies], 1% Penicillin-Streptomycin- Lösung #15140-031, Life

Technologies) und 2 mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies). Die Kultivierung erfolgt in Standard-Zellkulturschalen (#33111, Becton Dickinson) in einem Zellkulturbutschrank bei 37°C und 5% CO₂. Die zu 80% konfluenten Zellen werden einmal mit 30 ml PBS gewaschen (#14190-094, Life Technologies), mit 2 ml Trypsinlösung (#25300-054, Life Technologies) für 2 min bei 37°C behandelt, in 5 ml des oben beschriebenen Mediums aufgenommen und in einem Zellzählgerät gezählt. Nach der Verdünnung auf 500.000 Zellen/ml werden jeweils 100.000 Zellen pro Loch einer 96 Loch-Mikrotiterplatte mit klarem Plastikboden (#3610, Corning Costar) ausgesät. Die Platten werden für 24 h in einem Zellkulturbutschrank bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert.

Zu testende PPARalpha-Agonisten werden in einer Konzentration von 10 mM in DMSO gelöst. Diese Stocklösung wird in phenolol-freiem DMEM Medium (#21063-029, Life Technologies) verdünnt, das mit 5% of cs-FKS (#SH-30068-03, Hyclone), 2 mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies) und den bereits unter dem Punkt „Aussaat der Zellen“ beschriebenen Antibiotika (Zeezin, G418, Penicillin und Streptomycin) versetzt war. Üblicherweise werden Testsubstanzen in 11 verschiedenen Konzentrationen getestet (10 µM; 3,3 µM; 1 µM; 0,33 µM; 0,1 µM; 0,033 µM; 0,01 µM; 0,0033 µM; und 0,0001 µM). Potentere Verbindungen werden in Konzentrationsbereichen von 1 µM bis 10 pM bzw. 100 nM bis 1 pM geprüft. Das Medium der an Tag 1 ausgesäten PPARalpha-Reporterzelllinie wird vollständig aus jedem Loch abgesaugt und die in Medium verdünnten Testsubstanzen sofort zu den Zellen zugegeben. Die Verdünnung und Zugabe der Substanzen kann mit einem Roboter erfolgen (Beckman Biomek 2000). Das Endvolumen der in Medium verdünnten Testsubstanzen beträgt 100 µl pro Loch einer 96 Lochplatte. Die DMSO-Konzentration in dem Assay ist immer unter 0,1 % v/v, um zelltoxische Effekte des Lösungsmittels zu vermeiden.

Jede Platte wird mit einem Standard PPARalpha-Agonisten belegt, der ebenfalls in 11 verschiedenen Konzentrationen verdünnt wird, um die Funktionsfähigkeit des Assays in jeder Einzelplatte nachzuweisen. Die Testplatten werden für 24 h in einem Brutschrank bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert.

Die mit den Testsubstanzen behandelten PPARalpha-Reporterzellen werden aus dem Brutschrank entnommen und für 1 h bei -20°C eingefroren, um die Zelllyse zu verbessern. Nach dem Auftauen der Platten, das über mindestens 30 min. bei Raumtemperatur erfolgt, werden 50 µl Puffer 1 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropix) zu jedem Loch zupipettiert und die Platten im Anschluß daran in ein Lumineszenzmessergerät mit Pipetteneinheit (Luminoscan Ascent, LabSystems) überführt. Die Luziferasreaktion wird in dem Meßgerät durch Zupipettieren von je 50 µl Puffer 2 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropix) zu jedem Loch der 96 Lochplatte gestartet. Die Zugabe des Puffers in jedes einzelne Loch erfolgt in definierten und gleichen Zeitintervallen nach den Angaben des Gerätsherstellers (LabSystems). Alle Proben werden exakt 16 min. 5 nach Zugabe von Puffer 2 gemessen. Die Meßzeit beträgt 10 sec. pro Probe.

10 15 20 25 30

Die Rohdaten des Lumineszenzmeßgerätes werden in ein Microsoft Excel-File transferiert. Dosis-Wirkungskurven, sowie EC₅₀-Werte werden mit dem Programm XL.Fit nach Vorgabe des Herstellers (IDBS) berechnet.

Die Ergebnisse für die Aktivität der erfindungsgemäß Verbindungen der Formel I sind in der folgenden Tabelle I angegeben:

Tabelle I

Beispiel Nr.	EC50 PPAR α [nM]
I	1,9
II	4,9
VII	1,7
VIII	96
IX	0,13
XII	0,07
XV	31
XVI	38
XVII	84
XXII	3,3
XXXIX	0,17
XLV	90

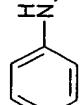
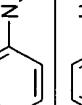
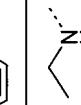
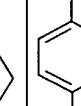
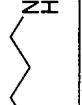
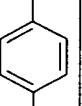
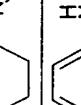
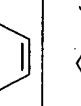
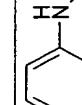
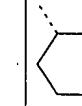
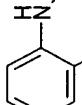
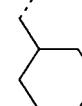
Tabelle II

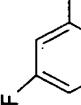
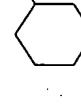
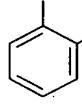
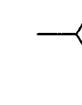
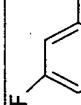
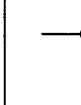
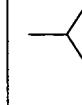
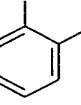
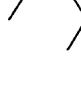
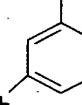
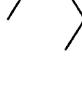
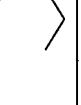
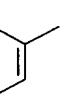
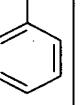
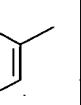
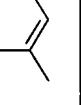
Bsp.	R-	R3-	
		Y	X
I			
II			
III			
IV			
V			
VI			
VII			

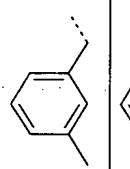
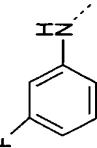
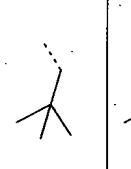
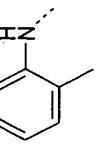
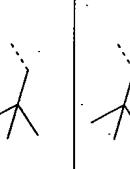
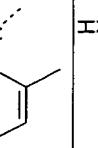
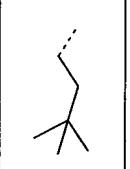
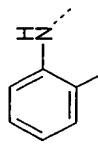
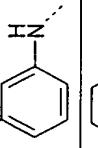
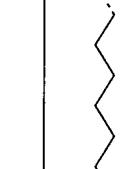
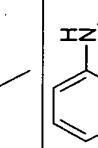
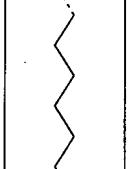
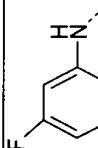
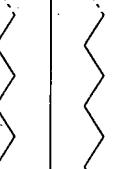
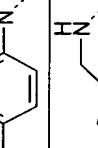
Aus der Tabelle I ist ersichtlich, dass die erfundungsgemäßen Verbindungen der

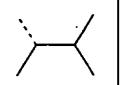
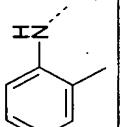
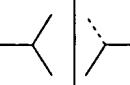
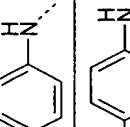
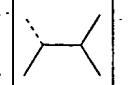
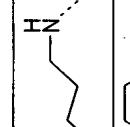
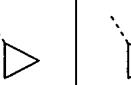
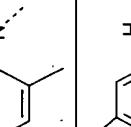
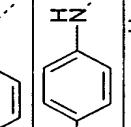
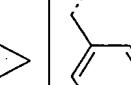
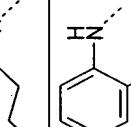
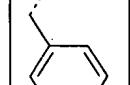
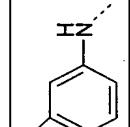
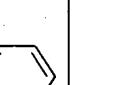
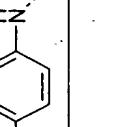
5 Formel I den PPAR α -Rezeptor aktivieren und damit analog zu klinisch
verwendeten Fibraten im Organismus eine Triglyceridsenkung bewirken (siehe
z.B. J.-Ch. Fruchard et al.: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis,
Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; S. Kersten et al.: Roles of
10 PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000 ; I. Pineda et al.:
Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional
control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001 , 245-254).

Die in Tabelle II aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung,
ohne diese jedoch einzuschränken.

Bsp.	R-	R3-
VIII		
IX		
X		
XI		
XII		
XIII		
XIV		
XV		
XVI		
XVII		
XVIII		

Bsp.	R-	R3-
XIX		
XX		
XXI		
XXII		
XXIII		
XXIV		
XXV		
XXVI		
XXVII		
XXVIII		

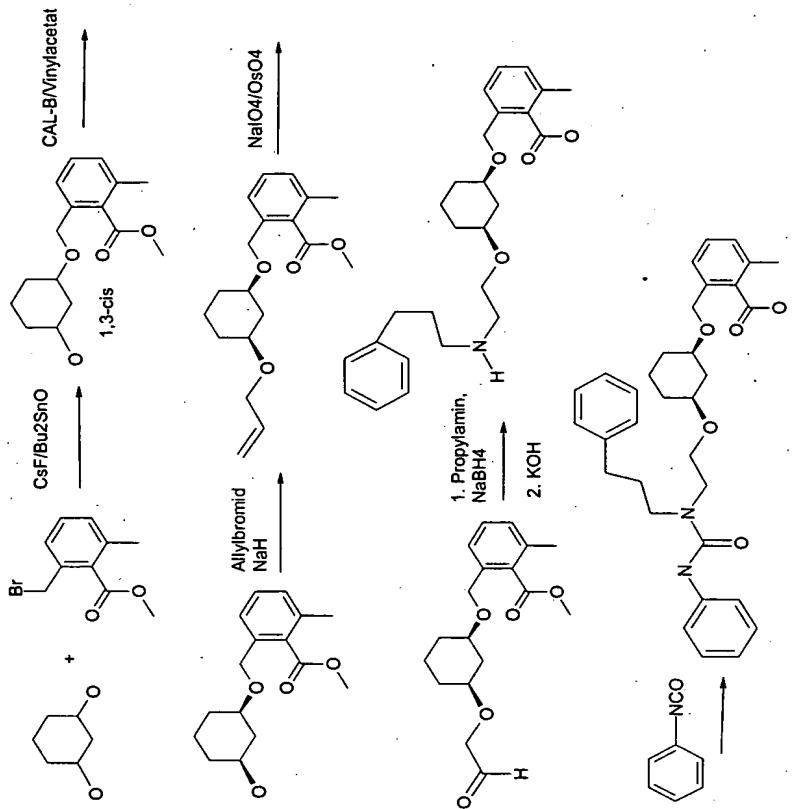
Bsp.	R3-	R-
XXIX		
XXX		
XXXI		
XXXII		
XXXIII		
XXXIV		
XXXV		
XXXVI		
XXXVII		
XXXVIII		
XXXIX		

Bsp.	R3-	R-
XL		
XLI		
XLII		
XLIII		
XLIV		
XLV		
XLVI		
XLVII		
XLVIII		
XLIX		
L		

Bsp.	R-	R ₃ -
L _I		
L _{II}		
L _{III}		
L _{IV}		
L _V		
L _{VI}		
L _{VII}		
L _{VIII}		
L _{IX}		
L _X		
L _{XI}		
L _{XII}		

Im folgenden sind die Versuchsvorschriften zur Herstellung der oben genannten Beispiele beschrieben:

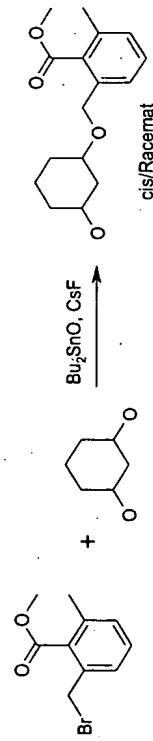
5 Beispiel I



10



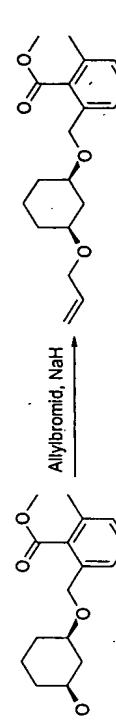
2-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäuremethylester



5 8.7 g 1,3-Cyclohexandiol werden mit 12 g Dibutylzinnoxid in 600 ml Toluol gelöst und unter Rückfluß am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsvolumen wird während der Reaktionsdauer auf die Hälfte reduziert. Nach 4 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt und mit 300 ml Dimethylformamid, 9.0 g 2-Brommethyl-6-methyl-benzoësäuremethylester und 9.4 g Cäsiumfluorid versetzt. Man röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ((n-Heptan/Ethylacetat = 50:1 → 1:2) gereinigt. Man erhält 6 g 2-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäuremethylester als Öl. C16H22O4 (278.35), MS(ESI): 279 (M + H⁺), ee = 99% (Chiralpak AD/2 250x4.6; n-Heptan:Ethanol: Methanol = 25:1:0.5 + 0.1 % Trifluoressigsäure, Rt = 8.9 min).

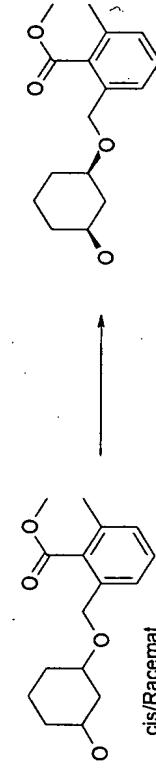
Flash-Chromatographie an Kieselgel ((n-Heptan/Ethylacetat = 10:1 → Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 4.3 g 2-((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäuremethylester als farbloses Öl. C16H22O4 (278.35), MS(ESI): 279 (M + H⁺), ee = 99% (Chiralpak AD/2 250x4.6; n-Heptan:Ethanol: Methanol = 25:1:0.5 + 0.1 % Trifluoressigsäure, Rt = 8.9 min).

2-((1R,3S)-3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäuremethylester

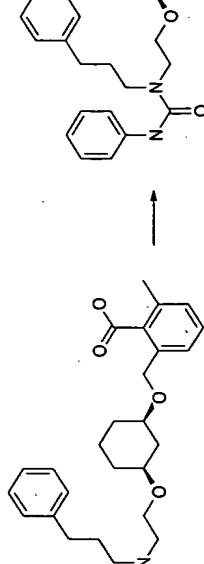


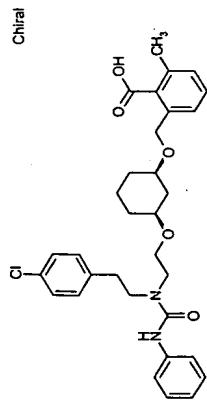
10 4.3 g 2-((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäuremethylester werden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und mit 1.3 g Natriumhydrid (60%ige Suspension in Paraffinöl) versetzt. Nach 40 minütigem Rühren werden 4 ml Allyl bromid gelöst in 20 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 3 Stunden werden 300 ml Ethylacetat zugegeben und dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende Rückstand wird an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan: Ethylacetat = 50:1 → 5:1 gereinigt. Man erhält 2.1 g 2-((1R,3S)-3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäuremethylester als gelbes Öl. C19H26O4 (318.42), MS(ESI): 319 (M + H⁺).

20 2-((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäuremethylester



13,1 g Cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäuremethylester werden in 100 ml Vinylacetat gelöst und mit 1.6 g Candida Antarctica Lipase-B versetzt. Nach achtstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Enzym abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch

1.0 g 2-((1R,3S)-3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoësäuremethylester werden in 30 ml Diethylether gelöst und mit 2.0 g Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 160 mg 2-Methyl-6-((1R,3S)-3-[2-(3-phenyl-propylamino)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-benzoësäure als gelbes Öl. C26H25NO4 (425.57), MS(ESI): 426 (M + H+).	5
2-((1R,3S)-3-[2-(1-[3-phenyl-propyl]-3-phenyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure	10
	15
160 mg 2-Methyl-6-((1R,3S)-3-[2-(3-phenyl-propylamino)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-benzoësäure werden in 2 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0.1 ml Phenylisocyanat versetzt. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 54 mg 2-((1R,3S)-3-[2-(1-[3-phenyl-propyl]-3-phenyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure als weißes Lyophilisat. C33H40N2O5 (544.70), MS(ESI): 545 (M + H+).	20
Beispiel II	25
200 mg 2-Methyl-6-((1R,3S)-3-[2-(3-phenyl-propylamino)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-benzoësäuremethylester werden mit 90 µl 3-Phenylpropylamin in 5 ml Methanol gelöst. Man gibt 300 mg ausgeheiztes Molekularsieb 4 Angström hinzu und röhrt zwei Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man 25 mg Natriumborhydrid zum Reaktionsgemisch. Nach 30 Minuten werden 50 ml Ethylacetat hinzugegeben und das Gemisch über Celite vom Molekularsieb abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengegnet, der Rückstand in 5 ml tert-Butanol gelöst und mit 0.5 ml 10 N Kaliumhydroxid-Lauge versetzt. Es wird 1 Tag unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 2ml Wasser wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml	30

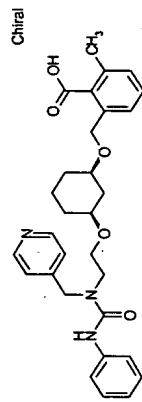
**Beispiel V**

Analog zu Beispiel I wurde aus 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Pyridin-4-yl-methylamine und Phenylisocyanat 2-[(1R,3S)-3-[2-(1-pyridin-4-ylmethyl-3-phenyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl- benzoësäure erhalten.

Beispiel III

5 Analog zu Beispiel I wurde aus 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 3-Methyl-benzylamine und Phenylisocyanat 2-[(1R,3S)-3-[2-(1-(3-methyl-benzyl)-3-phenyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl- benzoësäure erhalten.

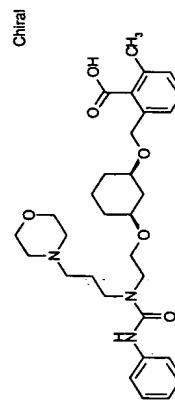
10



C32H37ClN2O5 (565.11), MS(ESI): 565 (M+H+).

Beispiel VI

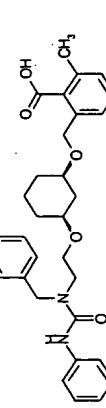
Analog zu Beispiel I wurde aus 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 3-Morpholin-4-yl-propylamine und Phenylisocyanat 2-[(1R,3S)-3-[2-(1-(3-Morpholin-4-yl-propyl)-3-phenyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl- benzoësäure erhalten.



C30 H35 N3 O5 (517.62), MS(ESI): 518.

Beispiel VII

Analog zu Beispiel I wurde aus 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Pentylamine und Phenylisocyanat 2-[(1R,3S)-3-[2-(1-Pentyl-3-phenyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl- benzoësäure erhalten.



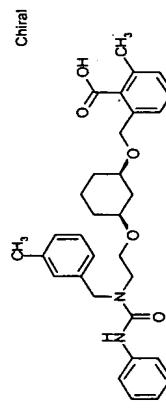
C32 H38 N2 O5 (530.66), MS(ESI): 531.

C32H37ClN2O5 (565.11), MS(ESI): 565 (M+H+).

Beispiel IV

15 Analog zu Beispiel I wurde aus 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 4-Methyl-benzylamine und Phenylisocyanat 2-[(1R,3S)-3-[2-(1-(4-methyl-benzyl)-3-phenyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl- benzoësäure erhalten.

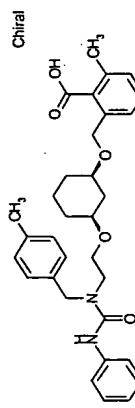
20



C32 H38 N2 O5 (530.66), MS(ESI): 531.

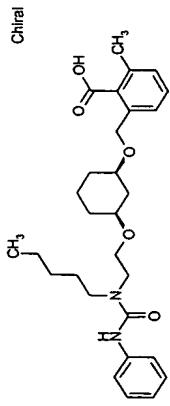
Beispiel V

Analog zu Beispiel I wurde aus 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Pentylamine und Phenylisocyanat 2-[(1R,3S)-3-[2-(1-Pentyl-3-phenyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl- benzoësäure erhalten.



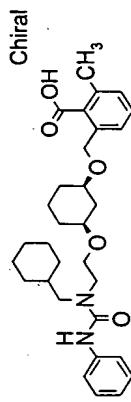
20

C32 H38 N2 O5 (530.66), MS(ESI): 531.

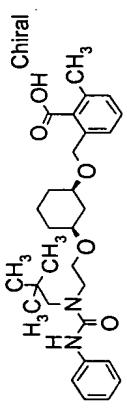


Analog zu Beispiel I wurde aus 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Cyclohexyl-methylanil und Phenylisocyanat 2-[(1R,3S)-3-[2-(1-Cyclohexylmethyl-3-phenyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl- benzoësäure erhalten.

Beispiel VIII

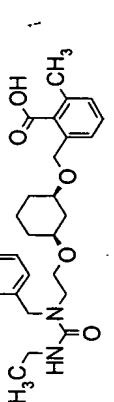


Analog zu Beispiel I wurde aus 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 2,2-Dimethyl-propylamine und Phenylisocyanat 2-[(1R,3S)-3-[2-(1-(2,2-Dimethyl-propyl)-3-phenyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl- benzoësäure erhalten.



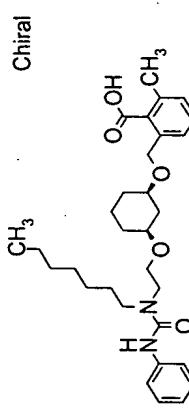
C29H40N2O5 (496.64), MS(ESI): 497.

Beispiel IX



Analog zu Beispiel I wurde aus 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Heptylamine und Phenylisocyanat 2-[(1R,3S)-3-[2-(1-Heptyl-3-phenyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl- benzoësäure erhalten.

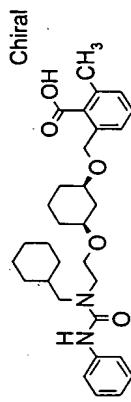
A002609939



C31H44N2O5 (524.71), MS(ESI): 525.

Beispiel X

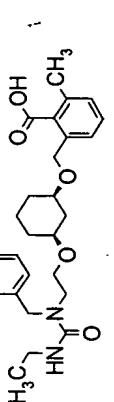
Analog zu Beispiel I wurde aus 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Cyclohexyl-methylanil und Phenylisocyanat 2-[(1R,3S)-3-[2-(1-Cyclohexylmethyl-3-phenyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl- benzoësäure erhalten.



C31H42N2O5 (522.69), MS(ESI): 523.

Beispiel XI

Analog zu Beispiel I wurde aus 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 4-Methyl-benzylamin und Ethylisocyanat 2-[(1R,3S)-3-[2-[3-Ethyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl- benzoësäure erhalten.

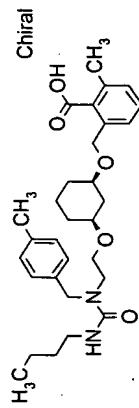


C29H38N2O5 (482.63), MS(ESI): 483.

Beispiel XII

Analog zu Beispiel I wurde aus 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 4-Methyl-benzylamin und Butylisocyanat 2-[(1R,3S)-3-[2-[3-Butyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl- benzoësäure erhalten.

C31H44N2O5 (524.71), MS(ESI): 525.

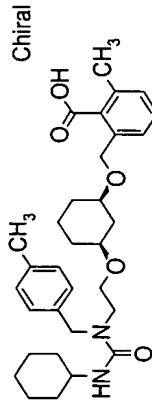


C30H42N2O5 (510.68), MS(ESI): 511.

Beispiel XIII

5

Analog zu Beispiel I wurde aus 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexylmethoxy]-benzoësäuremethylester, 4-Methyl-benzylamin und Cyclohexylisocyanat 2-[(1R,3S)-3-[2-[3-Cyclohexyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexylmethoxy]-6-methyl-benzoësäure erhalten.



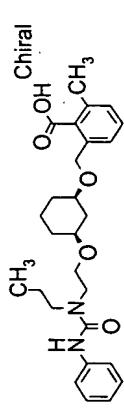
10

C32H44N2O5 (536.72), MS(ESI): 537.

Beispiel XIV

15

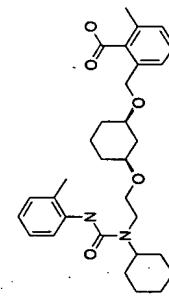
Analog zu Beispiel I wurde aus 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexylmethoxy]-benzoësäuremethylester, Propylamin und Phenylisocyanat 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-[2-(3-phenyl-1-propyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexylmethoxy]-benzoësäure erhalten.



C27H36N2O5 (468.60), MS(ESI): 469.

Beispiel XV

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexylmethoxy]-benzoësäuremethylester, Cyclohexylamin und 2-Methyl-phenylisocyanat 2-[(cis-3-[2-(1-Cyclohexyl-3-o-tolyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexylmethoxy]-6-methyl-benzoësäure erhalten.

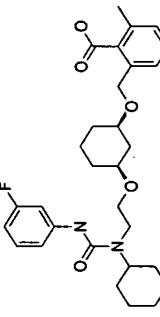


5

C31H42N2O5 (522.69), MS(ESI): 523 (M+H+).

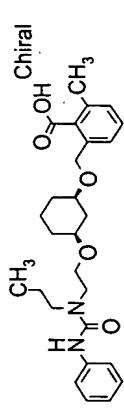
Beispiel XVI

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexylmethoxy]-benzoësäuremethylester, Cyclohexylamin und 3-Fluor-phenylisocyanat 2-[(cis-3-[2-(1-Cyclohexyl-3-(3-fluoro-phenyl)-ureido)-ethoxy]-cyclohexylmethoxy]-6-methyl-benzoësäure erhalten.



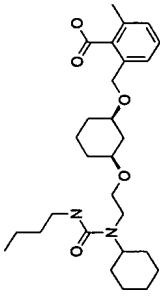
10 C30H39FN2O5 (526.65), MS(ESI): 527 (M+H+).

Beispiel XVII



C27H36N2O5 (468.60), MS(ESI): 469.

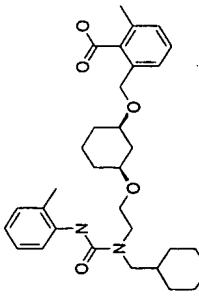
Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Cyclohexylamin und Butylisocyanat 2-[cis-3-[2-(3-Butyl-1-cyclohexyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C32H44N2O5 (536.72), MS(ESI): 537 (M+H+).

Beispiel XVIII

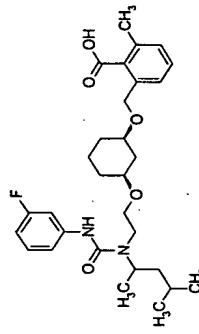
10 Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Cyclohexylmethylanin und 2-Methyl-phenylisocyanat 2-[cis-3-[2-(1-Cyclohexylmethyl-3-o-tolyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C32H44N2O5 (536.72), MS(ESI): 537 (M+H+).

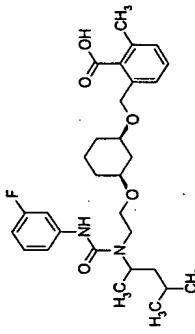
Beispiel XIX

15 Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Cyclohexylmethylanin und 3-Fluor-phenylisocyanat 2-[cis-3-[2-(1-Cyclohexylmethyl-3-(3-fluoro-phenyl)-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoësäure erhalten.



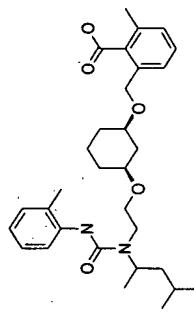
Beispiel XXI

15 Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 1,3-Dimethyl-butylamine und 3-Methyl-phenylisocyanat 2-[cis-3-[2-[1-((1S),3-Dimethyl-butyl)-3-o-tolyl-ureido]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoësäure erhalten.



Beispiel XX

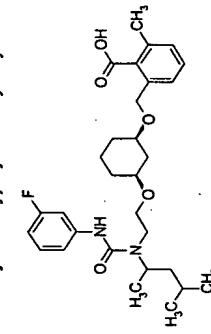
5 Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 1,3-Dimethyl-butylamine und 3-Methyl-phenylisocyanat 2-[cis-3-[2-[1-((1S),(1R),3-Dimethyl-butyl)-3-o-tolyl-ureido]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C31H41FN2O5 (540.68), MS(ESI): 541 (M+H+).

Beispiel XXI

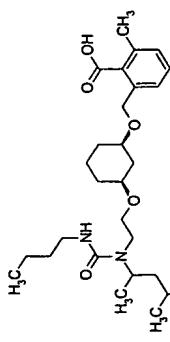
15 Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 1,3-Dimethyl-butylamine und 3-Fluor-phenylisocyanat 2-[cis-3-[2-[1-((1S),(1R),3-Dimethyl-butyl)-3-(3-fluoro-phenyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C30H41FN2O5 (528.67), MS(ESI): 529 (M+H+).

Beispiel XXII

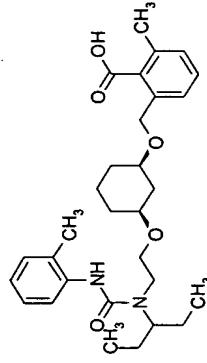
Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 1-Ethyl-propylamine und 1,3-Dimethyl-butylamine und Butylisocyanat 2-(cis-3-[2-(3-Butyl-1-((1S)/(1R),3-dimethyl-butyl)-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



10 C28H46N2O5 (490.69), MS(ESI): 491 (M+H+).

Beispiel XXIII

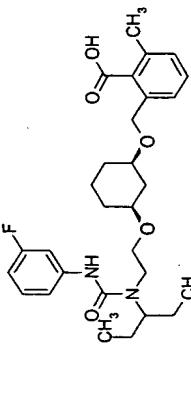
Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 1-Ethyl-propylamine und 2-Methyl-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(1-Ethyl-propyl)-3-o-toly-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



20 C30H42N2O5 (510.68), MS(ESI): 511.

Beispiel XXIV

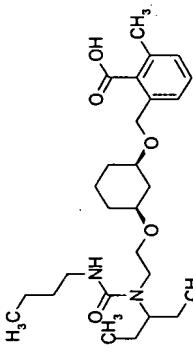
Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 1-Ethyl-propylamine und 3-Fluor-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(1-(1-Ethyl-propyl)-3-(3-fluoro-phenyl)-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



10 C29H39FN2O5 (514.64), MS(ESI): 515 (M+H+).

Beispiel XXV

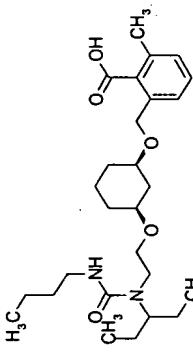
Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 1-Ethyl-propylamine und Butylisocyanat 2-(3-[2-(3-Butyl-1-(1-Ethyl-propyl)-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



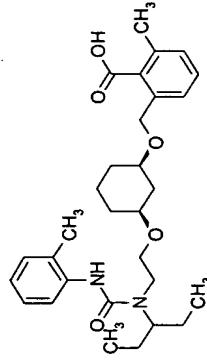
10 C29H39FN2O5 (514.64), MS(ESI): 515 (M+H+).

Beispiel XXVI

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 1-Methyl-butylamine und 2-Methyl-phenylisocyanat 2-Methyl-6-(cis-3-[2-(1-(methyl-butyl)-3-o-toly-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-benzoësäure erhalten.

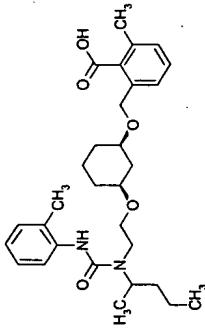


10 C27H44N2O5 (476.66), MS(ESI): 477 (M+H+).



20 C30H42N2O5 (510.68), MS(ESI): 511.

Beispiel XXVII

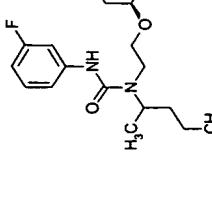


C30H42N2O5 (510.68), MS(ESI): 511 (M+H+).

Beispiel XXVII

5

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 1-Methyl-butylamine und 3-Fluorophenylisocyanat 2-(cis-3-[2-[3-(3-Fluoro-phenyl)-1-(3-methyl-butyl)-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C29H39FN2O5 (514.64), MS(ESI): 515 (M+H+).

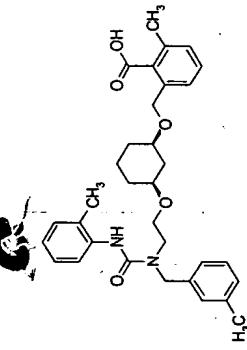
Beispiel XXVIII

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 3-Methyl-butylamine und 2-Methyl-phenylisocyanat 2-Methyl-6-(cis-3-[2-[1-(3-methyl-phenyl)-3-o-tolyl-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.

15

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 3-Methyl-butylamine und Butylisocyanat 2-(cis-3-[2-[3-Butyl-1-(3-methyl-butyl)-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.

20

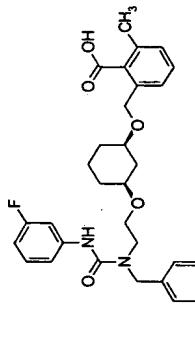


544.2937

Beispiel XXIX

5

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 3-Methyl-butylamine und 3-cyclohexyloxymethylisocyanat 2-(cis-3-[2-[3-(3-Fluoro-phenyl)-1-(3-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C33H40N2O5 (544.70), MS(ESI): 545 (M+H+).

544.2937

Beispiel XXX

15

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 3-Methyl-butylamine und Butylisocyanat 2-(cis-3-[2-[3-Butyl-1-(3-methyl-butyl)-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.

20

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 3-Methyl-butylamine und 3-cyclohexyloxymethylisocyanat 2-(cis-3-[2-[3-(3-Fluoro-phenyl)-1-(3-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.

548.2687

C32H37FN2O5 (548.66), MS(ESI): 549 (M+H+).

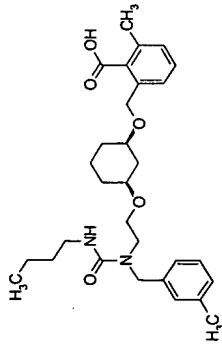
548.2687

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 3-Methyl-butylamine und 3-cyclohexyloxymethylisocyanat 2-(cis-3-[2-[3-(3-Fluoro-phenyl)-1-(3-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 3-Methyl-butylamine und Butylisocyanat 2-(cis-3-[2-[3-Butyl-1-(3-methyl-butyl)-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.

20

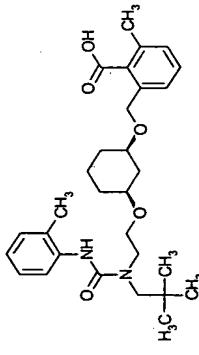
Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 3-Methyl-butylamine und 3-cyclohexyloxymethylisocyanat 2-(cis-3-[2-[3-(3-Fluoro-phenyl)-1-(3-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C30H42N2O5 (510.68), MS(ESI): 511 (M+H+).

Beispiel XXXI

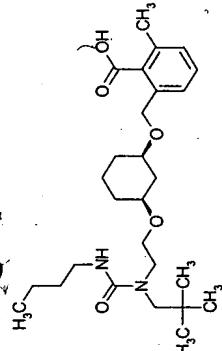
5 Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 2,2-Dimethyl-propylamin und 2-Methyl-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(2,2-Dimethyl-propyl)-3-o-tolyl-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C30H42N2O5 (510.68), MS(ESI): 511 (M+H+).

Beispiel XXXII

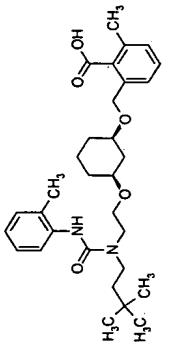
15 Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 2,2-Dimethyl-propylamin und 2-Methyl-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(2,2-Dimethyl-propyl)-3-o-tolyl-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C27H44N2O5 (476.66), MS(ESI): 477 (M+H+).

Beispiel XXXIII

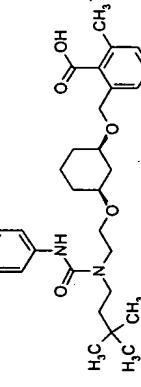
5 Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 3,3-Dimethyl-butylamine und 2-Methyl-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(1-(3,3-Dimethyl-butyl)-3-o-tolyl-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C27H44N2O5 (476.66), MS(ESI): 477 (M+H+).

Beispiel XXXIV

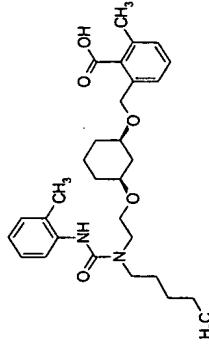
15 Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 3,3-Dimethyl-butylamine und 3-Fluor-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(1-(3,3-Dimethyl-butyl)-3-(3-fluoro-phenyl)-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



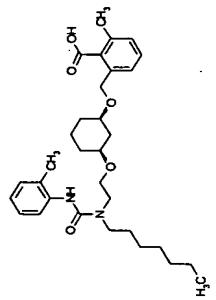
20 C30H41FN2O5 (528.67), MS(ESI): 529 (M+H+).

Beispiel XXXV

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Penylamin und 2-Methyl-phenylisocyanat 2-Methyl-6-[cis-3-[2-(1-pentyl-3-o-tolyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäure erhalten.

**Beispiel XXXVI**

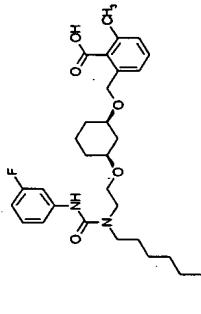
Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Penylamin und 2-Methyl-phenylisocyanat 2-[cis-3-[2-(1-Heptyl-3-o-tolyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäure erhalten.

**Beispiel XXXVII**

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Penylamin und 3-Fluor-

Beispiel XXXVIII

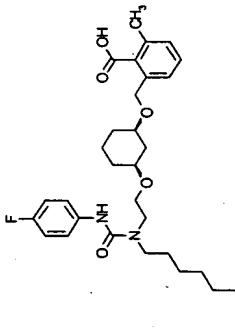
phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-[3-(3-Fluoro-phenyl)-1-heptyl-ureido]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C31H43FN2O5 (542.70), MS(ESI): 543 (M+H+).

Beispiel XXXVIII

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Heptylamin und 4-Fluor-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-[3-(4-Fluoro-phenyl)-1-heptyl-ureido]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C31H43FN2O5 (542.70), MS(ESI): 543 (M+H+).

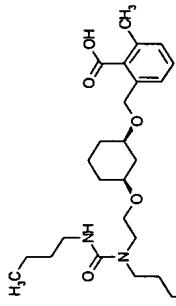
Beispiel XXXIX

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Heptylamin und 3-Fluor-

C32H46N2O5 (538.73), MS(ESI): 539 (M+H+).

Beispiel XXXVII

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[*cis*-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Heptylamin und Butylisocyanat 2-{*cis*-3-[2-(3-Butyl-1-heptyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoësäure erhalten.

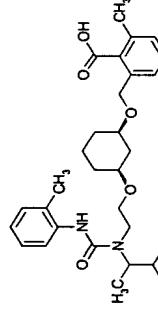


5

C29H48N2O5 (504.72), MS(ESI): 505 (M+H+).

Beispiel XL

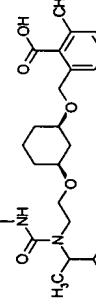
10 Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[*cis*-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 1,2-Dimethyl-propylamine und 2-Methyl-phenylisocyanat 2-(*cis*-3-[2-[1-(1R)/(1S)-2-Dimethyl-propyl]-3-o-tolyureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoësäure erhalten.



C30H42N2O5 (510.68), MS(ESI): 567 (M+H+).

Beispiel XLI

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[*cis*-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 1,2-Dimethyl-propylamine und 3-Fluor-phenylisocyanat 2-(*cis*-3-[2-[1-(2-Dimethyl-propyl)-3-(3-fluoro-phenyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoësäure erhalten.

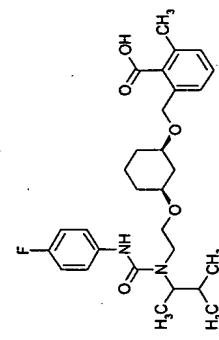


20

C27H44N2O5 (476.66), MS(ESI): 477 (M+H+).

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[*cis*-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Heptylamin und Butylisocyanat 2-{*cis*-3-[2-(3-Butyl-1-heptyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoësäure erhalten.

Beispiel XLII

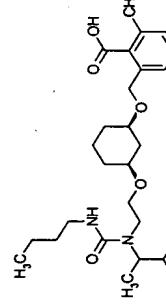


5

C29H39FN2O5 (514.64), MS(ESI): 515 (M+H+).

Beispiel XLIII

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[*cis*-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 1,2-Dimethyl-propylamine und 4-Fluor-phenylisocyanat 2-(*cis*-3-[2-[1-(2-Dimethyl-propyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoësäure erhalten.

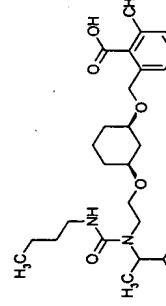


15

C29H39FN2O5 (514.64), MS(ESI): 515 (M+H+).

Beispiel XLIII

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[*cis*-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 1,2-Dimethyl-propylamine und Butylisocyanat 2-(*cis*-3-[2-[3-Butyl-1-(2-dimethyl-propyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoësäure erhalten.

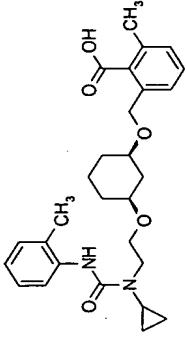


20

C27H44N2O5 (476.66), MS(ESI): 477 (M+H+).

Beispiel XLIV

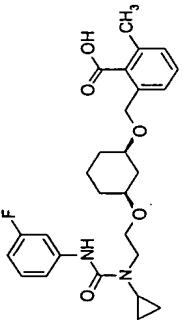
Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-5-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Cyclopropylamin und 2-Methyl-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(1-Cyclopropyl-3-o-tolyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C28H36N2O5 (480.61), MS(ESI): 481 (M+H+).

Beispiel XLV

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Cyclopropylamin und 3-Fluor-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(1-Cyclopropyl-3-(3-fluoro-phenyl)-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C27H33FN2O5 (484.57), MS(ESI): 485 (M+H+).

Beispiel XLVI

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Cyclopropylamin und 4-Fluor-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(1-Cyclopropyl-3-(4-fluoro-phenyl)-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.

C27H33FN2O5 (484.57), MS(ESI): 485 (M+H+).

Beispiel XLVII

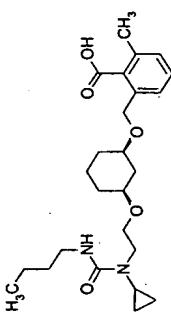
Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Cyclopropylamin und 4-Fluor-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(1-Cyclopropyl-3-o-tolyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.

Beispiel XLVII

5

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Cyclopropylamin und Butylisocyanat 2-(cis-3-[2-(3-Butyl-1-cyclopropyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.

10

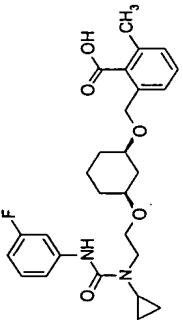


C25H38N2O5 (446.59), MS(ESI): 447 (M+H+).

Beispiel XLVIII

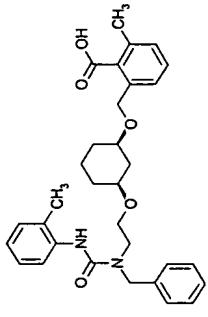
15

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Cyclopropylamin und 3-Fluor-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(1-Cyclopropyl-3-(3-fluoro-phenyl)-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C25H38N2O5 (446.59), MS(ESI): 447 (M+H+).

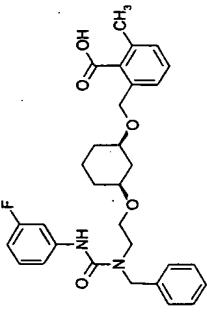
Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Benzylamin und 2-Methyl-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(1-Benzyl-3-o-tolyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C32H38N2O5 (530.67), MS(ESI): 531 (M+H+).

Beispiel XLIX

10 Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Benzylamin und 3-Fluor-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(1-Benzyl-3-(3-fluoro-phenyl)-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.

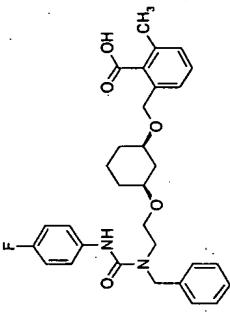


C31H35FN2O5 (534.63), MS(ESI): 535 (M+H+).

Beispiel L

20 Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Benzylamin und 4-Fluor-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(1-pyridin-3-ylmethyl-3-o-tolyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-benzoësäuretrifluoroacetat erhalten.

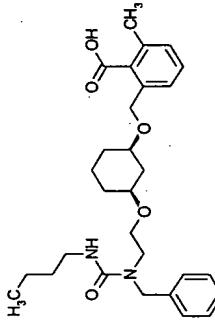
phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(1-Benzyl-3-(4-fluoro-phenyl)-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C31H35FN2O5 (534.63), MS(ESI): 535 (M+H+).

Beispiel LI

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Benzylamin und Butylisocyanat 2-(cis-3-[2-(1-Benzyl-3-butyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.

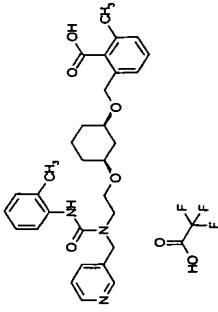


C29H40N2O5 (496.65), MS(ESI): 497 (M+H+).

Beispiel LII

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Pyridin-4-yl-methylamine und 2-Methyl-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(1-pyridin-3-ylmethyl-3-o-tolyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-benzoësäuretrifluoroacetat erhalten.



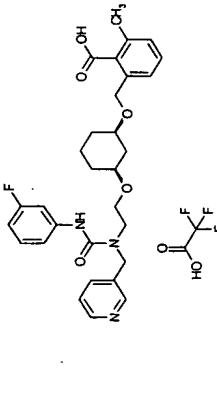


C31H37N3O5.C2HF3O2 (645.68), MS(ESI): 532 (M+H+).

Beispiel LIII

5

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Pyridin-4-yl-methylamine und 3-Fluor-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-[3-(3-Fluoro-phenyl)-1-pyridin-3-ylmethyl-ureido]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäuretrifluoroacetat erhalten.



C30H35N3O5.C2HF23O2 (649.64), MS(ESI): 536 (M+H+).

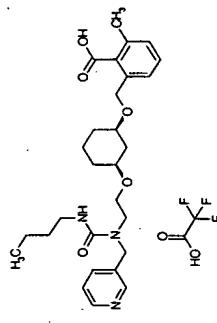
Beispiel LIV

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Pyridin-4-yl-methylamine und 4-Fluor-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-[3-(4-Fluoro-phenyl)-1-pyridin-3-ylmethyl-ureido]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäuretrifluoroacetat erhalten.

Beispiel LV

5

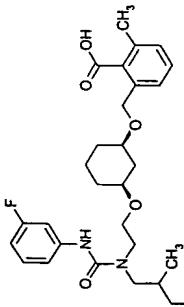
Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, Pyridin-4-yl-methylamine und Butylisocyanat 2-[cis-3-[2-(3-Butyl-1-pyridin-3-ylmethyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäuretrifluoroacetat erhalten.



C28H39N3O5.C2HF3O2 (611.66), MS(ESI): 498 (M+H+).

Beispiel LVI

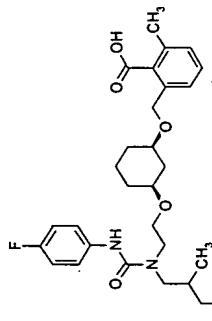
Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 2-Methyl-butylamine und 3-Fluor-phenylisocyanat 2-(cis-3-[2-[3-(3-Fluoro-phenyl)-1-(2-methyl-butyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



5 C29H39FN2O5 (514.643), MS(ESI): 515 (M+H+).

Beispiel LVII

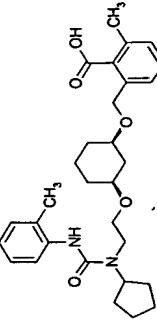
5 Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethyl-ester, 2-Methyl-butyramine und 4-Fluorophenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-1-(2-methyl-buty)-ureido]-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



10 C29H39FN2O5 (514.64), MS(ESI): 515 (M+H+).

Beispiel LVIII

15 Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethyl-ester, Cyclopentylamin und 2-Methylphenylisocyanat 2-(cis-3-[2-(1-Cyclopentyl-3-o-tolyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure erhalten.



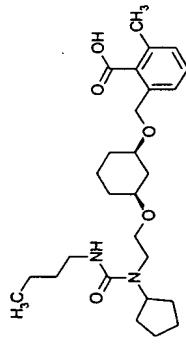
5 C30H40N2O5 (508.66), MS(ESI): 509 (M+H+).

15 C29H37FN2O5 (512.62), MS(ESI): 513 (M+H+).

Beispiel LXI

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethyl-ester, Cyclopentylamin und

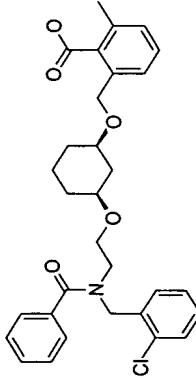
Butylisocyanat 2-[cis-3-[2-(3-Butyl-1-cyclopentyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoësäure erhalten.



C₂₇H₄₂N₂O₅ (474.65), MS(ESI): 475 (M+H⁺).

5 Beispiel LXII

Analog zu Beispiel I wurde aus racemischen 2-Methyl-6-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester, 2-Chlorbenzylamin und Benzoylchlorid 2-(cis-3-[2-(Benzoyl-(2-chlorbenzyl)-amino)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoësäure erhalten.



C₃₁H₃₄C₁₁N₂O₅ (536.07), MS(ESI): 536 (M+H⁺).

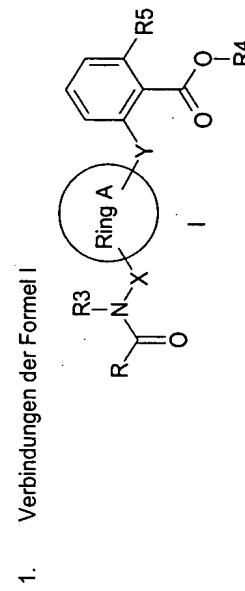
15

DEAV2003/0016

Dr. Wl

Patentansprüche:

68



5 worin bedeuten

1. Verbindungen der Formel I

Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkandiy, (C₃-C₈)-Cycloalkenidiy, wobei in den Cycloalkandiy- oder Cycloalkenidiyringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

10 R (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, wobei Heteroaryl ein bis drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O oder S enthalten kann;

15 R1, R2 NR1R2 oder OR1, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl gegebenenfalls durch F, Cl oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

20 R3 (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl, die gegebenenfalls durch Phenyl, Pyridyl, Morpholinyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl substituiert sind, wobei Phenyl wiederum substituiert sein kann durch Chlor oder (C₁-C₄)-Alkyl;

25 X (C₁-C₆)-Alkandiy, wobei in der Alkandiygruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;



Y (C1-C6)-Alkandiy, wobei in der Alkandiygruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

5 R4 H;
5 R5 (C1-C4)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10 2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin bedeuten

Ring A (C3-C8)-Cycloalkandiy, (C3-C8)-Cycloalkendiy;

15 R NR1R2, (C6-C10)-Aryl;

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C1-C6)-Alkyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C6-C10)-Aryl, wobei Aryl gegebenenfalls durch F, Cl oder (C1-C4)-Alkyl substituiert sein kann;

20 R3 (C3-C6)-Cycloalkyl oder (C1-C8)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl, Pyridyl, Morpholinyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl substituiert ist, wobei Phenyl wiederum substituiert sein kann durch Chlor oder Methyl;

20

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, worin bedeuten R NR1R2 oder Phenyl;

10 R1 H;

R2 (C1-C6)-Alkyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C6-C10)-Aryl, wobei Aryl gegebenenfalls durch F, Cl oder (C1-C4)-Alkyl substituiert sein kann;

R3 (C3-C6)-Cycloalkyl oder (C1-C8)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl, Pyridyl, Morpholinyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl substituiert ist, wobei Phenyl wiederum substituiert sein kann durch Chlor oder Methyl;

25

R4 H;
R5 Methyl;

Y (C1-C3)-Alkandiy, wobei in der Alkandiygruppe ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;

30

R4 H;
R5 Methyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.



4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

5. 5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Wirkstoffe.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Lipid- oder Triglycerid-senkende Wirkstoffe

7. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndrom X.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von gestörter Glucose Toleranz.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Essstörungen.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Obesitas.

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Kardiomyopathie.

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Osteoporose.

16. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Atherosklerose.

17. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Morbus Alzheimer.

18. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Entzündungen.

19. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

5 20. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.

10 21. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndrom X.

15 22. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

Zusammenfassung

DEAV2003/0016 Dr.WI

Arylcycloalkylderivate mit verzweigten Seitenketten, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Anwendung als Arzneimittel

5 Die Erfindung betrifft Arylcycloalkylderivate mit verzweigten Seitenketten sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate...

10 Es werden Verbindungen der Formel I;

15 worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen haben Lipid- und/oder Triglycerid-senkende Eigenschaften und eignen sich z.B. zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, von Typ II Diabetes und von Syndrom X.